

## 免疫寛容による気管好酸球性炎症の抑制

著者	平澤 カンナ
号	1536
発行年	1999
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21767">http://hdl.handle.net/10097/21767</a>

氏 名 (本籍) <sup>ひら</sup>平 <sup>さわ</sup>澤 カ シ ナ

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 医博第 1536 号

学位授与年月日 平成 11 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科  
(博士課程) 内科学系専攻

学位論文題目     Transforming Growth Factor  $\beta$  Secreted from  
CD4<sup>+</sup> T Cells Ameliorates Antigen-Induced  
Eosinophilic Inflammation Novel High-Dose  
Tolerance in the Trachea.  
(免疫寛容による気管好酸球性炎症の抑制)

(主 査)

論文審査委員 教授 白 土 邦 男 教授 菅 村 和 夫

教授 佐々木 英 忠

# 論文内容要旨

## 研究目的

気道の好酸球性炎症は、気管支喘息の特徴の一つである。私はマウスのモデルで、この気道の好酸球性炎症を調節する機構として、気道に特徴的な新しい免疫寛容の機序を解析した。

## 研究結果

OVA とアラムで感作した BALB/c マウスに、OVA を経気道的に投与して好酸球浸潤を誘導した。至適用量の OVA を気管内注入すると、気管粘膜に好酸球の浸潤がみられたが、高用量の抗原を注入した場合には、好酸球の反応がほとんどみられなかった。高用量抗原に対する低反応性の機序を調べる目的で、縦隔リンパ節の細胞を培養して培養上清中の IL-4 を定量したところ、至適量の OVA を気管内注入したマウスと比較して、高用量投与群の縦隔リンパ節細胞からの IL-4 産生が減少していた。このことから、好酸球浸潤の抑制が Th2 細胞とのトレランスによることがわかった。トレランスを誘導したマウスの縦隔リンパ節細胞を感作したマウスへ移入して、好酸球浸潤に与える影響を調べたところ、細胞移入によって好酸球浸潤が抑制された。さらに、この抑制は、CD4<sup>+</sup> T 細胞の移入によっておこるが、CD8<sup>+</sup> T 細胞によってはおこらないことから、高用量の抗原投与によって抑制性の CD4<sup>+</sup> T 細胞が生じることがわかった。高用量の OVA で誘導した抑制性の細胞は、KLH によって誘導される好酸球浸潤には抑制効果を示さないことから、抑制は抗原特異的である。この抑制は、抗原と同時に気管内投与した抗 TGF- $\beta$  抗体投与によって解除されたが、抗 IFN- $\gamma$  抗体では解除されなかった。このことから、移入した細胞は TGF- $\beta$  を介して好酸球浸潤を抑制しており、Th1 細胞による Th2 細胞の抑制ではないことがわかった。トレランスを誘導したマウスの縦隔リンパ節細胞からは TGF- $\beta$  の産生が確認された。

## 研究の意義、独創的な点

マウスの抗原誘発による気道への好酸球浸潤の調節について、以下のことがわかった。① 気道への高用量抗原注入時にみられる好酸球浸潤の抑制は、Th2 細胞のトレランスによること。② Th2 細胞のトレランスは、抑制性の CD4<sup>+</sup> 細胞によること。③ この CD4<sup>+</sup> の抑制性 T 細胞は、TGF- $\beta$  を産生することによって、抗原特異的に Th2 細胞を抑制すること。

Th2 細胞による免疫炎症反応を抑制する細胞としては、IFN- $\gamma$  を産生する Th1 細胞がよく知られている。今回の研究では、Th1 細胞とは異なる新しい T 細胞亜群が、TGF- $\beta$  の産生を介して、Th2 によるアレルギー性反応を抑制していることが初めて示された。気道粘膜における免疫

寛容の誘導はあまり知られておらず，私は気道粘膜に内在する新しい炎症の調節機構を明らかにした。

## 審 査 結 果 の 要 旨

気道は外界と接しており、常に多くの抗原に暴露されている。生体は吸入した抗原を異物として認識し、それを排除する機構を保有している。この機構が過剰に働けば、気管支喘息などのアレルギー性疾患に見られるように、自己組織の破壊を招く。一方生体は、本来ならば免疫応答によって排除すべき異物に対して無反応であることがあり、この反応は免疫寛容と呼ばれる。この免疫寛容がアレルギー性炎症において調節的な役割を果たしていると推測されるが、いまだ十分な検討はなされていない。そこで本研究では、卵白アルブミンを用いて、マウスの気管において抗原特異的な好酸球性炎症を惹起させ、この炎症反応における免疫寛容について研究した。

高用量抗原の経気道的暴露は本炎症反応をほぼ完全に抑制した。この抑制は CD4 陽性の Th2 細胞を抑制すること、すなわち免疫寛容によって起こることが明らかとなった。この抑制性細胞は CD4 陽性細胞であるが、Th1 細胞にも Th2 細胞にも属さないものであり、この細胞が分泌する TGF- $\beta$  が Th2 細胞に作用して、その機能を抑制することが明らかになった。一般的に、Th2 細胞に対して Th1 細胞が抑制的に働くことが知られているが、本研究においては Th1 細胞による抑制は認められなかった。また、気道粘膜では CD8 陽性の T 細胞による調節的役割に関する報告はあるが、TGF- $\beta$  を産生する新しいタイプの CD4 陽性 T 細胞による気道粘膜炎症の調節は、本研究で初めて明らかにされた事実である。この新しい抑制性の T 細胞は縦隔リンパ節で見いだすことができ、気道粘膜の免疫応答調節に特徴的な役割を担っているものと考えられる。同様に TGF- $\beta$  を産生する T 細胞は消化管免疫でも誘導されることが知られている。本研究者は、消化管免疫で誘導される TGF- $\beta$  産生 T 細胞が Th2 細胞による気道粘膜の炎症反応を調節できることをすでに報告している。気道粘膜と消化管粘膜は外界からの種々の異物に暴露されるという共通点をもっているが、共通の免疫機構を保有していることが今回の研究で初めて明らかとなった。さらに、この TGF- $\beta$  産生 T 細胞による抑制が抗原特異性をもつことは大変重要なことである。すなわち、この抑制性 T 細胞は特定の抗原に対する免疫反応を選択的に抑制できる一方、病原体などに対する生体防御反応を保持している。これまでの免疫抑制剤は抗原に対して非特異的であり、結果として易感染性が惹起されるという欠点があった。しかしながら、本研究で明らかになった免疫寛容を将来的にアレルギー性疾患の治療に用いることができるようになれば、易感染性などの副作用を発現することなく、アレルギー性疾患の治療が可能になることが期待される。

以上のように、本研究は気道粘膜に内在する新しい免疫応答制御の機構を解明したものであり、本研究は学位論文に値する。